

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑧7 EP 0 515 566 B1

⑩ DE 691 24 365 T 2

AG 1215144  
⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
A 61 M 37/00  
A 61 B 19/00

②1	Deutsches Aktenzeichen:	691 24 365.4
⑧6	PCT-Aktenzeichen:	PCT/US91/01207
⑧6	Europäisches Aktenzeichen:	91 905 678.8
⑧7	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 91/12772
⑧6	PCT-Anmeldetag:	21. 2. 91
⑧7	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	5. 9. 91
⑧7	Erstveröffentlichung durch das EPA:	2. 12. 92
⑧7	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	22. 1. 97
④7	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	28. 5. 97

DE 691 24 365 T 2

WO 91/12772

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1

23.02.90 US 484560

⑦3 Patentinhaber:

The Regents of the University of California, Oakland,  
Calif., US; Cygnus, Inc., Redwood City, Calif., US

⑦4 Vertreter:

Patent- und Rechtsanwälte Wuesthoff & Wuesthoff,  
81541 München

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL,  
SE

⑦2 Erfinder:

BOMMANNAN, Durairaj, San Francisco, CA 94117,  
US; OKUYAMA, Hirohisa, San Francisco, CA 94131,  
US; GUY, Richard, Henry, San Francisco, CA 94131,  
US; STAUFFER, Paul, San Rafael, CA 94903, US;  
FLYNN, Gordon, L., Ann Arbor, MI 48103, US

⑤4 MITTELS ULTRASCHALL GESTEIGERTE VERABREICHUNG VON MATERIALIEN DURCH DIE HAUT

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 691 24 365 T 2

### Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft allgemein das Gebiet der Arzneimittellabgabe. Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung eines transdermal verabreichbaren Arzneimittels zur Herstellung eines Medikaments zur Anwendung in der transdermalen Therapie.

US-A-4 780 212 offenbart die Verabreichung von Arzneimitteln durch biologische Membranen mittels Ultraschall bei Frequenzen von zwischen 1 MHz und 3 MHz.

### Hintergrund

Die Abgabe von Arzneimitteln durch die Haut ("transdermale Arzneimittellabgabe" - "transdermal drug delivery" oder "TDD") hat viele Vorteile, in erster Linie stellt eine solche Art der Abgabe einen komfortablen, bequemen und nicht-invasiven Weg der Arzneimittelverabreichung dar. Die unterschiedlichen Absorptions- und Stoffwechselgeschwindigkeiten, auf die man bei oraler Behandlung stößt werden umgangen und andere damit verbundene Unannehmlichkeiten - z.B. gastrointestinale Reizungen und ähnliches - scheiden ebenfalls aus. Die transdermale Arzneimittellabgabe ermöglicht außerdem einen hohen Steuerungsgrad der Konzentrationen jedes spezifischen Arzneimittels im Blut.

Die Haut ist eine strukturell komplexe, relativ undurchdringliche Membran. Moleküle, die sich aus der Umgebung in und durch eine intakte Haut bewegen, müssen zuerst das Stratum corneum (Hornschicht) und jedwedes Material auf seiner Oberfläche durchdringen. Sie müssen dann die lebensfähige Epidermis, die Papillardermis und die Kapillarwände durchdringen, um in den Blutstrom oder die Lymphkanäle zu gelangen. Um auf diese Weise absorbiert zu werden, müssen Moleküle bei jeder Gewebeart einen unterschiedlichen Penetrationswiderstand überwinden. Eine Beför-

derung durch die Hautmembran ist daher eine komplexe Angelegenheit. Es ist jedoch das Stratum corneum, eine den Großteil des Körpers bedeckende Schicht von ungefähr 5 - 15  $\mu$ m Dicke, das das größte Hindernis bei der Absorption von topischen Zusammensetzungen oder transdermal verabreichten Arzneimitteln darstellt. Es wird angenommen, daß sowohl der hohe Verhornungsgrad innerhalb seiner Zellen als auch ihre dichte Anordnung und Bindung durch geordnete, halbkristalline Lipide, in vielen Fällen eine im wesentlichen undurchdringliche Schranke gegen die Arzneimittelpenetration bilden. Die Anwendbarkeit der transdermalen Arzneimittelabgabe ist daher derzeit begrenzt, da die Haut eine so ausgezeichnete Schanke gegen das Eindringen von topisch angewandten Stoffen bildet. Beispielsweise können viele der neuen Peptide und Proteine, die jetzt dank der biotechnologischen Revolution hergestellt werden, aufgrund ihrer natürlicherweise niedrigen Hautpermeabilitätsgeschwindigkeiten, nicht in ausreichenden Mengen durch die Haut abgegeben werden.

Es wurden verschiedene Verfahren angewendet, um die Hautdurchlässigkeit und im besonderen die Durchlässigkeit des Stratum corneum zu erhöhen (d.h., um so eine verstärkte Penetration des transdermal zu verabreichenden Arzneimittels durch die Haut zu erreichen). Hauptsächlich konzentrierte man sich dabei auf die Verwendung von chemischen Verstärkern, wobei das Arzneimittel zusammen mit einem Penetrationsverstärkungsmittel (oder "Permeationsverstärker") verabreicht wird. Obwohl solche Verbindungen bei der Erhöhung der Geschwindigkeit mit der das Arzneimittel durch die Haut abgegeben wird erfolgreich sind, haben viele Permeationsverstärker Nachteile, die ihre Verwendbarkeit einschränken. Beispielsweise werden viele Permeationsverstärker mit schädlichen Auswirkungen auf die Haut (z.B. Reizungen) in Verbindung gebracht.

Darüber hinaus kann die Steuerung der Arzneimittelabgabe bei chemischer Verstärkung ziemlich schwierig sein.

Iontophorese wurde ebenfalls zur Steigerung der Hautdurchlässigkeit für Arzneimittel verwendet und umfaßt (1) das Anlegen eines

externen elektrischen Feldes und (2) die topische Abgabe eines Arzneimittels in ionisierter Form (oder eines neutralen Arzneimittels, das mit der mit dem Iontentransport verbundenen Wasserströmung befördert wird, d.h. durch "Elektroosmose"). Obwohl die Permeationsverstärkung durch Iontophorese, ebenso wie die chemischen Verstärker, erfolgreich war, gab es Probleme mit der Steuerung der Arzneimittelabgabe und dem Grad an irreparablen Hautschäden, die durch die transmembrane Übertragung von Strom verursacht wurden.

Das hier offenbarte und beanspruchte Verfahren umfaßt die Verwendung von Ultraschall, um die Schrankenfunktion des Stratum corneum herabzusetzen und dadurch die Geschwindigkeit mit der ein Arzneimittel durch die Haut abgegeben werden kann zu erhöhen. "Ultraschall" wird definiert als mechanische Druckwellen mit Frequenzen von über 20.000 Hz (siehe z.B. H. Lutz et al, Manual of Ultrasound: 1. Basic Physical and Technical Principles [Ultraschall-Handbuch: 1. Physikalische und technische Grundlagen] (Berlin: Springer-Verlag, 1984)).

Wie von P. Tyle et al in "Pharmaceutical Research" (Pharmazeutische Forschung) 6(5):355-361 (1989) erörtert, wird angenommen, daß eine durch "Sonophorese" (die Bewegung von Arzneimitteln durch die Haut unter Einfluß einer Ultraschallperturbation; siehe D.M. Skauen und G.M. Zentner, "Int. J. Pharmaceutics" 20:235-245 (1984)) erreichte Arzneimittelpenetration die Folge einer thermischen, mechanischen und chemischen Veränderung des biologischen Gewebes durch die angewandten Ultraschallwellen ist. Anders als bei der Iontophorese erscheint das Risiko von Hautschäden gering.

Die Anwendungsmöglichkeiten von Ultraschall zur Arzneimittelabgabe wurden in verschiedenen Schriften erörtert. Siehe beispielsweise: P. Tyle et al, "supra" (welche eine Übersicht über Sonophorese gibt); S. Miyazaki et al, "J. Pharm. Pharmacol." 40:716-717 (1988) (Gesteuerte Abgabe von Insulin von einem Polymerimplantat unter Verwendung von Ultraschall); J. Kost et al, "Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater."

16(141):294-295 (1989) (Übersicht über die Wirkung von Ultraschall auf die Durchlässigkeit der menschlichen Haut und synthetischen Membranen); H. Benson et al, "Physical Therapy" 69(2):113-118 (1989) (Wirkung von Ultraschall auf die percutane Absorption von Benzylamin); E. Novak, "Arch. Phys. Medicine & Rehab." 45:231-232 (1964) (Verstärkte Penetration von Lidocain durch intakte Haut unter Verwendung von Ultraschall); J.E. Griffin et al, "Amer. J. Phys. Medicine" 44(1):20-25 (1965) (Ultraschall-Penetration von Cortisol in Schweinegewebe); J.E. Griffin et al, "J. Amer. Phys. Therapy Assoc." 46:18-26 (1966) (Übersicht über die Verwendung von Ultraschallenergie bei der Arzneimitteltherapie); J.E. Griffin et al, "Phys. Therapy" 47(7):594-601 (1967) (Ultraschall-Penetration von Hydrocortison); J.E. Griffin et al, "Phys. Therapy" 48(12):1336-1344 (1968) (Ultraschall-Penetration von Cortisol in Schweinegewebe); J.E. Griffin et al, "Amer. J. Phys. Medicine" 51(2):62-72 (1972) (wie vorstehend); J.C. McElnay, "Int. J. Pharmaceutics" 40:105-110 (1987) (Die Wirkung von Ultraschall auf die percutane Absorption von Fluo-cinolonacetoneid); und C. Escoffier et al, "Bioeng. Skin" 2:87-94 (1986) (In-vitro-Studie der Geschwindigkeit von Ultraschall in der Haut).

Zusätzlich zum vorgenannten Stand der Technik beziehen sich die US-Patente Nr. 4 767 402 und 4 780 212 von Kost et al im besonderen auf die Verwendung von spezifischen Frequenzen von Ultraschall zur Steigerung der Permeationsgeschwindigkeit eines Arzneimittels durch die menschliche Haut oder durch eine synthetische Membran.

Obwohl die Anwendung von Ultraschall in Zusammenhang mit der Arzneimittelabgabe somit bekannt ist, waren die Ergebnisse größtenteils enttäuschend, d.h. die Erhöhung der Hautdurchlässigkeit war relativ gering.

#### Zusammenfassung der Erfindung

Die Erfindung stellt eine neuartige Anwendbarkeit eines transdermal verabreichbaren Arzneimittels bereit. Der ausgewählte,

intakte Bereich wird mit dem Stoff in Kontakt gebracht und Ultraschall auf den kontaktierten Bereich angewandt. Der Ultraschall hat eine Frequenz von mehr als ungefähr 10 MHz und wird weiterhin mit einer Intensität und über eine Zeitspanne angewandt, die ausreichend sind, um die Permeationsgeschwindigkeit des Stoffes in und durch die Körperoberfläche zu erhöhen. Ultraschall kann auch dazu verwendet werden, den ausgewählten Bereich der Körperoberfläche vorzubehandeln, als Vorbereitung für die Arzneimittellabgabe oder für Diagnosezwecke, d.h. um eine nicht-invasive Probenentnahme des physiologischen Materials unter der Haut oder Körperoberfläche zu ermöglichen.

Zusätzlich zur Erhöhung der Permeationsgeschwindigkeit eines Stoffes umfaßt die Erfindung die Steigerung der Durchlässigkeit einer biologischen Membran, wie etwa dem Stratum corneum, durch Anwendung von Ultraschall mit einer Frequenz von mehr als ungefähr 10 MHz auf die Membran mit einer Intensität und über eine Zeitspanne, die ausreichend sind, um eine erhöhte Durchlässigkeit der Membran zu bewirken. Sobald die Durchlässigkeit der Membran erhöht worden ist, ist es möglich, einen Stoff auf sie aufzubringen und eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit des Stoffes durch die Membran zu erreichen.

Es ist demgemäß eine der Hauptaufgaben der Erfindung, sich den vorstehend genannten Unzulänglichkeiten des Standes der Technik zu widmen, indem ein Verfahren zur Erhöhung der Durchlässigkeit von biologischen Membranen bereitgestellt und somit eine erhöhte Abgabegeschwindigkeit eines Stoffes durch diese hindurch ermöglicht wird.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein derartiges Verfahren bereitzustellen, das mit oder ohne chemische Permeationsverstärker wirkungsvoll ist.

Noch eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, die Verzugszeit bei einem derartigen Verfahren zu minimieren und eine relativ kurze Gesamtbehandlungszeit bereitzustellen.



Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein solches Verfahren bereitzustellen, bei dem die Arzneimittellabgabe unter Verwendung von Ultraschall durchgeführt wird.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine Probenentnahme des unter der Haut oder einer anderen Körperoberfläche gelegenen Gewebes durch Anwendung von Hochfrequenz-Ultraschall (>10 MHz) auf diesen Bereich zu ermöglichen.

Ein weiteres Merkmal der Erfindung besteht darin, daß sie Ultraschall mit einer Frequenz von mehr als ungefähr 10 MHz umfaßt.

Zusätzliche Aufgaben, Vorteile und neuartige Merkmale der Erfindung werden zum Teil durch die folgende Beschreibung erläutert und zum Teil für Fachleute durch Studium des Folgenden offensichtlich oder sie können durch Umsetzung der Erfindung in die Praxis erkannt werden.

#### Kurzbeschreibung der Zeichnungen

Die Figuren 1A, 1B und 1C sind theoretische Darstellungen des Energieverlusts innerhalb der Hautschranke gegenüber der Frequenz des angewandten Ultraschalls.

Die Figuren 2, 3 und 4 sind grafische Darstellungen der Menge an Salicylsäure, die nach Ultraschallbehandlung mit verschiedenen Frequenzen aus dem Stratum corneum zurückgewonnen wurde.

Die Figuren 5 und 6 stellen die Ergebnisse von Versuchen dar, die den in den Figuren 2, 3 und 4 zusammengefaßten Versuchen ähnlich sind, jedoch mit einer kürzeren Behandlungszeit.

Die Figuren 7, 8, 9 und 10 sind Darstellungen der Verstärkung gegenüber der "Klebestreifenummer", wie in dem Beispiel beschrieben.

Figur 11 zeigt die Wirkung von Ultraschall auf die systemische Verfügbarkeit von Salicylsäure nach topischer Anwendung.

### Genaue Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele

Bevor die Erfindung offenbart und beschrieben wird, wird darauf hingewiesen, daß die Erfindung nicht auf die spezifischen, hier offenbarten Verfahrensschritte und Stoffe begrenzt ist, da derartige Verfahrensschritte und Stoffe selbstverständlich verändert werden können. Es versteht sich außerdem, daß die hier verwendete Terminologie nur zum Zwecke der Beschreibung bestimmter Ausführungsbeispiele verwendet wurde und nicht begrenzend sein soll, da der Rahmen der Erfindung nur durch die anhängigen Ansprüche begrenzt ist.

Es wird darauf hingewiesen, daß die in dieser Beschreibung und den anhängigen Ansprüchen verwendeten Singularformen "ein/eine/einer/eines" und "der/die/das" auch die Pluralformen umfassen, sofern dies nicht ausdrücklich durch den Kontext anderweitig festgelegt ist. Demgemäß umfaßt beispielsweise die Bezeichnung "ein Arzneimittel" Gemische von Arzneimitteln und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze, die Bezeichnung "eine Ultraschallvorrichtung" eine oder mehrere Ultraschallvorrichtungen des zur Ausführung der Erfindung erforderlichen Typs und die Bezeichnung "das Verabreichungsverfahren" ein oder mehrere unterschiedliche Verabreichungsverfahren, die Fachleuten bekannt sind oder die für Fachleute durch Studium dieser Offenbarung nachvollziehbar werden.

Ein Verfahren, das zur Erhöhung der Penetrationsfähigkeit eines bestimmten Stoffes, wie etwa eines Arzneimittels, eines pharmakologisch wirksamen Mittels oder eines Diagnosemittels, in und/oder durch eine biologische Membran auf der Körperoberfläche einer Person bereitgestellt wird, umfaßt: (a) das Inkontaktbringen der Membran mit dem ausgewählten Stoff in einem pharmakologisch akzeptablen Trägermedium; und (b) die Anwendung von Ultraschall mit einer Intensität und über eine Behandlungszeitspanne, die ausreichend sind, um die Abgabe des Stoffes durch die Membran zu erreichen. Der Stoff ist ein Arzneimittel und es wird bevorzugt, einen gewünschten Blutspiegel des Arzneimittels bei

der Person zu erreichen. Der Ultraschall hat eine Frequenz und eine Intensität, die ausreichend sind, um die Durchlässigkeit des ausgewählten Bereichs für das angewendete Arzneimittel auf einen Wert zu erhöhen, der den ohne Ultraschall erreichten übersteigt. Der Ultraschall hat eine Frequenz von mehr als 10 MHz und kann entweder kontinuierlich oder gepulst, bevorzugt kontinuierlich, angewendet werden. Der Ultraschall kann auf die Haut entweder vor oder nach Aufbringung des Arzneimittelmediums angewendet werden, so lange die Verabreichung des Ultraschalls und des Arzneimittelmediums relativ gleichzeitig stattfindet, d.h. der Ultraschall wird innerhalb von ungefähr 6, bevorzugter innerhalb von ungefähr 4, am bevorzugtesten innerhalb von ungefähr 2 Minuten, ab Arzneimittelanwendung angewendet.

Die Erfindung ist bei der Erreichung einer transdermalen Permeation von pharmakologisch wirksamen Mitteln nützlich, die sonst nur unter erheblichen Schwierigkeiten durch die Haut oder eine andere Körperoberfläche abzugeben wären. Beispielsweise sind proteinähnliche Arzneimittel und andere pharmakologisch wirksame Mittel mit hohem Molekulargewicht ideale Kandidaten zur transdermalen, transmukösen oder topischen Abgabe unter Verwendung des hier offenbarten Verfahrens. Bei einem alternativen Ausführungsbeispiel können für Diagnosezwecke nützliche Mittel ebenfalls in und/oder durch die Körperoberfläche unter Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens abgegeben werden.

Die Erfindung ist außerdem als nicht-invasive Diagnosetechnik verwendbar, d.h. indem sie eine Probenentnahme des physiologischen Materials unterhalb der Haut oder einer anderen Körperoberfläche und eine Zuführung in eine Sammelkammer (und/oder Bewertungskammer) ermöglicht.

Die Erfindung verwendet, sofern nicht anderweitig angegeben, eine herkömmliche pharmazeutische Methodologie und insbesondere eine herkömmliche Methodologie, die im Zusammenhang mit der transdermalen Abgabe von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen und Verstärkern verwendet wird.

Bei der Beschreibung der Erfindung wird die folgende Terminologie entsprechend den nachfolgend angegebenen Definitionen verwendet.

"Biologische Membran" soll ein bei einem lebenden Organismus vorhandenes Membranmaterial bezeichnen, das einen Bereich des Organismus von einem anderen trennt und insbesondere den Organismus von seiner äußeren Umgebung trennt. Haut- und Schleimhautmembranen sind daher eingeschlossen.

"Penetrationsverstärkung" oder "Permeationsverstärkung" bezieht sich, wie hier verwendet, auf eine Erhöhung der Durchlässigkeit der Haut gegenüber einem Stoff, wie etwa einem pharmakologisch wirksamen Mittel, d.h. um so die Geschwindigkeit mit der der Stoff in oder durch die Haut eindringt zu erhöhen. Die Erfindung umfaßt eine Erhöhung der Penetrationsfähigkeit durch Verwendung von Ultraschall und insbesondere durch Verwendung von Ultraschall mit einer Frequenz von mehr als 10 MHz.

"Transdermal" (oder "percutan") soll den Übergang eines Stoffes in oder durch die Haut zur Erreichung wirkungsvoller therapeutischer Blutspiegel oder therapeutischer Tiefengewebespiegel bezeichnen. Auch wenn die Erfindung hier hauptsächlich im Hinblick auf "transdermale" Verabreichung beschrieben ist, ist es jedoch für Fachleute erkennbar, daß das offenbarte und beanspruchte Verfahren auch die "transmuköse" und "topische" Verabreichung von Arzneimitteln unter Verwendung von Ultraschall umfaßt.

"Transmukös" soll den Übergang eines gegebenen Stoffes durch eine Schleimhautmembran eines lebenden Organismus bezeichnen und bezieht sich insbesondere auf den Übergang eines Stoffes von der äußeren Umgebung des Organismus durch eine Schleimhautmembran hindurch und in den Organismus hinein. "Transmuköse" Verabreichung umfaßt daher die Abgabe von Arzneimitteln entweder durch das Nasen- oder Mundgewebe. Mit "topischer" Verabreichung ist eine örtliche Verabreichung eines äußerlich anzuwendenden, pharmakologisch wirksamen Mittels auf die Haut gemeint, wie etwa bei der Behandlung von verschiedenen Hautkrankheiten oder der Verabreichung eines örtlichen Betäubungsmittels. "Topische" Abgabe

tel; Migränepräparate; Mittel gegen Übelkeit; Antineoplastika; Arzneimittel gegen Parkinsonismus; juckreizlindende Mittel; Antipsychotika; Fiebermittel; Antispasmodika; Anticholinergika; Sympathikometika; Xanthinderivate; Präparate gegen Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen umfassend Kalium- und Kalzium-Kanalblocker, Beta-Blocker und Mittel gegen Rhythmusstörungen; Antihypertonika; Diuretika; gefäßerweiternde Mittel im allgemeinen betreffend kononäre, periphere und zerebrale Gefäße; Stimulansen für das zentrale Nervensystem; Husten- und Erkältungspräparate umfassend Dekongestionsmittel; Hormone wie etwa Östradiol und andere Steroide, umfassend Kortikosteroide; Einschlafmittel; Immunosuppressiva; Muskelentspannungsmittel; Parasympathikolytika; Psychostimulansen; Sedativa und Tranquilizer. Durch das erfindungsgemäße Verfahren können sowohl ionisierte als auch nicht-ionisierte Arzneimittel abgegeben werden sowie Arzneimittel mit hohem oder niedrigem Molekulargewicht.

Proteinähnliche Arzneimittel und Polypeptid-Arzneimittel stellen eine bevorzugte Klasse von Arzneimitteln dar, die im Zusammenhang mit der hier offenbarten und beanspruchten Erfindung verwendet werden können. Derartige Arzneimittel können im allgemeinen nicht oral verabreicht werden, da sie häufig im Magendarmtrakt zerstört oder in der Leber metabolisiert werden. Darüber hinaus sind, aufgrund des hohen Molekulargewichts der meisten Polypeptid-Arzneimittel, herkömmliche transdermale Abgabesysteme im allgemeinen nicht wirkungsvoll. Es ist außerdem wünschenswert, die Erfindung im Zusammenhang mit Arzneimitteln zu verwenden, gegenüber denen die Durchlässigkeit der Haut relativ gering ist, oder mit solchen, die eine lange Verzugszeit verursachen (es wurde festgestellt, daß die Anwendung von Ultraschall, wie hier beschrieben, die bei der transdermalen Verabreichung der meisten Arzneimittel auftretende Verzugszeit erheblich verringert).

Mit einer "therapeutisch wirkungsvollen" Menge eines pharmakologisch wirksamen Mittels ist eine nicht-toxische, jedoch ausreichende Menge einer Verbindung gemeint, die die gewünschte therapeutische Wirkung erzielt. Die gewünschte therapeutische Wirkung

kann die Penetration eines Arzneimittels in die Haut hinein, aber nicht durch sie hindurch umfassen, d.h. eine topische Verabreichung umfaßt nicht den tatsächlichen Übergang eines Arzneimittels in den Blutstrom.

"Trägermittel" oder "Beförderungsmittel" beziehen sich, wie hier verwendet, auf Trägerstoffe ohne pharmakologische Wirkung, die zur Verabreichung mit anderen pharmazeutisch wirksamen Stoffen geeignet sind, und umfassen alle derartigen, bekannten Stoffe, z.B. alle Flüssigkeiten, Gels, Lösungsmittel, Flüssigkeitsverdünner, Lösungsvermittler oder ähnliches, die nicht-toxisch sind und die nicht in schädliche Wechselwirkung mit dem zu verabreichenden Arzneimittel treten. Beispiele für geeignete Trägermittel, die hier verwendet werden können, umfassen Wasser, Mineralöl, Silikon, anorganische Gels, wäßrige Emulsionen, flüssige Zucker, Wachse, Rohvaseline und eine Vielzahl anderer Öle und Polymermaterialien.

Mit dem Begriff "pharmakologisch wirksames Mittel" oder "Arzneimittel" ist, wie hier verwendet, jeder chemische Stoff oder jede chemische Verbindung gemeint, der/die zur transdermalen oder transmukösen Verabreichung geeignet ist und entweder (1) eine prophylaktische Wirkung auf den Organismus haben und eine unerwünschte biologische Wirkung verhindern kann, wie etwa die Verhinderung einer Infektion, (2) einen durch eine Krankheit verursachten Zustand verbessern kann, wie etwa Linderung der als Folge einer Krankheit verursachten Schmerzen, oder (3) die Krankheit lindern oder ganz aus dem Organismus verteiben kann. Die Wirkung des Mittels kann örtlich, wie etwa bei der Bereitstellung einer örtlichen Betäubungswirkung, oder systemisch sein. Derartige Stoffe umfassen die weitgefächerten Klassen von Verbindungen, die üblicherweise durch Körperoberflächen und Membranen, inklusive der Haut, abgegeben werden. Im allgemeinen umfaßt dies: infektionsverhindernde Mittel, wie etwa Antibiotika und virusinfektionsverhindernde Mittel; Schmerzmittel und Schmerzmittelverbindungen; Anorektika, Antihelminthika; Antiarthritika; Antiasthmatica; Krampfmittel; Antidepressiva; Antidiabetika; Antidiarrhoika; Antihistamine; entzündungshemmende Mit-

kann eine prophylaktische Wirkung, bei der Verhinderung einer Krankheit, eine Wirkung sein, die einem System die Krankheit erleichtert, oder eine Heilwirkung, die entweder von der Krankheit befreit oder bei der Befreiung von der Krankheit hilfreich ist.

Durch die Erfindung wird die Permeationsgeschwindigkeit des Arzneimittels durch einen intakten Bereich der Körperoberfläche eines Lebewesens, bevorzugt der menschlichen Haut, erhöht. Die Erfindung umfaßt die transdermale Verabreichung eines ausgewählten Arzneimittels in Verbindung mit Ultraschall. Ultraschall verursacht thermische, mechanische und chemische Veränderungen des biologischen Gewebes, wodurch die Permeationsgeschwindigkeit eines gegebenen Stoffes durch es hindurch erhöht wird.

Obwohl sie nicht durch die Theorie festgelegt sein wollen, behaupten die Anmelder, daß die Verwendung von Ultraschall mit höheren Frequenzen, wie hier offenbart, insbesondere die Penetrationsfähigkeit des Arzneimittels durch die äußere Hautschicht, d.h. das Stratum corneum, erhöht, indem vorübergehende und reversible Perturbationen innerhalb (und somit eine kurzfristige, reversible Verringerung der Schrankenfunktion) der Schicht des Stratum corneum verursacht werden. Fachleute auf dem Gebiet der transdermalen Arzneimittelabgabe werden erkennen, daß sich eine Anzahl von Faktoren im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Verfahren, je nach dem zu verabreichenden Arzneimittel, der zu behandelnden Krankheit oder Verletzung, dem Alter der ausgewählten Person, der Hautstelle auf die das Arzneimittel angewendet wird und ähnlichem, verändert.

Wie oben erwähnt, ist "Ultraschall" eine Ultraschallausbreitung mit einer Frequenz von mehr als 20.000 Hz. Wie aus den vorstehend gewürdigten Schriften abgeleitet werden kann, wird Ultraschall für die meisten medizinischen Zwecke typischerweise mit Frequenzen von 1,6 bis ungefähr 10 MHz verwendet. Die Erfindung hingegen verwendet Ultraschallfrequenzen von mehr als ungefähr 10 MHz, bevorzugt in einem Bereich von ungefähr 15 bis 50 MHz, am bevorzugtesten in einem Bereich von ungefähr 15 bis 25 MHz. Es sollte betont werden, daß diese Bereiche nur zur Illustration

des bevorzugten Ausführungsbeispiels dienen und daß in manchen Fällen höhere oder niedrigere Frequenzen verwendet werden können.

Der Ultraschall kann gepulst oder kontinuierlich sein, kontinuierlicher Ultraschall wird jedoch bevorzugt, wenn niedrigere Frequenzen verwendet werden. Bei äußerst hohen Frequenzen wird im allgemeinen eine gepulste Anwendung bevorzugt, um so eine Zerstreuung der erzeugten Hitze zu ermöglichen.

Die bevorzugte Intensität des angewendeten Ultraschalls ist geringer als ungefähr  $5,0 \text{ W/cm}^2$ , bevorzugter liegt sie in einem Bereich von ungefähr  $0,01$  bis  $5,0 \text{ W/cm}^2$  und am bevorzugtesten in einem Bereich von  $0,05$  bis  $3,0 \text{ W/cm}^2$ . Die Gesamtbehandlungsdauer, d.h. der Zeitraum über den Arzneimittel und Ultraschall verabreicht werden, variiert in Abhängigkeit von dem verabreichten Arzneimittel, der behandelten Krankheit oder Verletzung etc., sie bewegt sich jedoch im allgemeinen in einer Größenordnung von ungefähr 30 Sekunden bis 60 Minuten, bevorzugt 5 bis 45 Minuten, bevorzugter 5 bis 30 Minuten und am bevorzugtesten 5 bis 10 Minuten. Es wird darauf hingewiesen, daß die vorgenannten Bereiche vorgeschlagene oder bevorzugte Behandlungsdauern darstellen, die jedoch in keiner Weise begrenzend zu verstehen sind. Längere oder kürzere Zeiträume können möglich und in manchen Fällen erwünscht sein. Praktisch jede Art von Vorrichtung kann zur Verabreichung von Ultraschall verwendet werden, vorausgesetzt die Vorrichtung kann die für das erfindungsgemäße Verfahren erforderlichen Ultraschallwellen höherer Frequenz erzeugen. Eine solche Vorrichtung weist typischerweise eine Stromquelle, wie etwa eine kleine Batterie, einen Wandler, einen Behälter, in dem das Arzneimittelmanifest untergebracht ist (und der nachfüllbar sein kann oder auch nicht), sowie eine Einrichtung zur Befestigung des Systems auf der gewünschten Hautstelle auf.

Da sich Ultraschall nicht gut in Luft überträgt, ist im allgemeinen ein flüssiges Medium erforderlich, um Ultraschall zwischen dem Ultraschall-Applikator und der Haut wirkungsvoll und rasch zu übertragen. Wie von P. Tyle et al erläutert, vorstehend



gewürdigt, sollte das ausgewählte Arzneimittelmedium ein "Kopplungs-" oder "Kontakt-" Mittel enthalten, das üblicherweise in Verbindung mit Ultraschall verwendet wird. Das Kopplungsmittel sollte einen Absorptionskoeffizienten ähnlich dem von Wasser haben und darüber hinaus nicht-färbend, nicht-hautreizend und langsam trocknend sein. Es wird eindeutig bevorzugt, daß das Kopplungsmittel während des Zeitraumes der Ultraschallverabreichung die Konsistenz einer Paste oder eines Gels behält, so daß der Kontakt zwischen der Ultraschallquelle und der Haut aufrechterhalten wird. Beispiele für bevorzugte Kopplungsmittel umfassen Gemische aus Mineralöl und Glyzerin und Propylenglykol, Öl/Wasser-Emulsionen und ein Gel auf Wasserbasis. Es kann ebenfalls eine nicht-kristalline Festkörper-Polymerfolie mit den obengenannten Eigenschaften verwendet werden. Das Arzneimittelmedium kann ebenfalls, wie gesondert definiert, ein Träger- oder Beförderungsmittel umfassen.

Ein im Stand der Technik wohlbekanntes transdermales Pflaster kann im Zusammenhang mit der Erfindung verwendet werden, d.h. um das Arzneimittelmedium an die Haut abzugeben. Das "Pflaster" muß jedoch die Eigenschaften des Kopplungsmittels haben, wie im vorhergehenden Absatz beschrieben, um so die Übertragung des Ultraschalls vom Applikator durch das Pflaster an die Haut zu ermöglichen.

Wie zuvor in diesem Abschnitt angesprochen, kann praktisch jeder chemische Stoff oder jede chemische Verbindung, der/die zur transdermalen, transmukösen oder topischen Verabreichung geeignet ist, unter Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens verabreicht werden. Wiederum ist die Erfindung bei der Erhöhung der Abgabe proteinartiger Arzneimittel und anderer Arzneimittel mit hohem Molekulargewicht besonders gut verwendbar.

Das Verabreichungsverfahren wird bevorzugt wie folgt ausgeführt. Das Arzneimittelmedium, d.h. das das ausgewählte Arzneimittel oder die ausgewählten Arzneimittel zusammen mit dem Kopplungsmittel und wahlweise einem Träger- oder Beförderungsstoff enthaltende Medium, wird auf einen Bereich einer intakten Kör-

peroberfläche aufgebracht. Ultraschall mit einer Frequenz von mehr als ungefähr 10 MHz kann vor oder nach der Aufbringung des Arzneimittelmanmediums angewendet werden, es wird jedoch eine Anwendung direkt vor der Aufbringung des Arzneimittels bevorzugt, um so die Haut vor der Arzneimittelverabreichung "vorzubehandeln".

Es wird außerdem darauf hingewiesen, daß das erfindungsgemäße Verfahren in Verbindung mit einem bekannten chemischen Permeationsverstärker angewendet werden kann, wobei der Ultraschall die Verwendung wesentlich geringerer Konzentrationen des Permeationsverstärkers ermöglicht - dadurch werden Hautreizungen und andere Probleme, die häufig im Zusammenhang mit derartigen Verbindungen auftreten, minimiert - als dies in Abwesenheit von Ultraschall möglich wäre. Der Permeationsverstärker kann dem Arzneimittel beigemischt sein oder in Form eines herkömmlichen transdermalen Pflasters nach Vorbehandlung der Körperoberfläche mit Ultraschall aufgebracht werden.

Die Erfindung kann auch in Verbindung mit Iontophorese bei Arzneimitteln, die besonders schwierig durch die Haut zu verabreichen sind, d.h. aufgrund der geringen Durchlässigkeit des Stratum corneum gegenüber derartigen Arzneimitteln, verwendet werden. Der ausgewählte Bereich der Körperoberfläche wird mit Ultraschall vorbehandelt und das Arzneimittel wird dann unter Verwendung herkömmlicher Iontophoresetechniken verabreicht.

In bezug auf die Hautstelle kann praktisch jeder Bereich der Körperoberfläche ausgewählt werden, sofern er intakt ist, wobei jedoch die Dicke und Durchlässigkeit der Haut an der Beschallungsstelle die Behandlungsbedingungen, d.h. Intensität, Frequenz, Kontaktdauer, Aussetzungszeit und ähnliches, beeinflußt. Der Hautbereich durch den das Arzneimittelmanmedium und der Ultraschall verabreicht werden, kann wiederum beträchtlich variieren, er bewegt sich jedoch typischerweise in einer Größenordnung von 1 bis 100 cm<sup>2</sup>, typischer in einer Größenordnung von 5 bis 100 cm<sup>2</sup> und am typischsten in einer Größenordnung von 10 bis 50 cm<sup>2</sup>.

### Beispiel

Basierend auf der von den Erfindern durchgeführten theoretischen Analyse der Ausbreitung der Ultraschallenergie in Gewebe und der Schrankeneigenschaften der Haut, wurde geschlossen, daß höhere Ultraschallfrequenzen bei der Erhöhung der Strömung von Arzneimittelmolekülen durch die Haut wirkungsvoller sein könnten. Diese Schlußfolgerung, basierend auf der Annahme, daß die Erhöhung proportional zum Ausmaß des Energieverlustes innerhalb der Schranke ist, wird durch Figur 1 untermauert, die andeutet, daß, innerhalb des ersten Millimeters der Haut, der Ultraschallenergieverlust exponentiell mit der Frequenz steigt.

Zur Überprüfung der Hypothese, daß höhere Frequenzen ( $>10$  MHz) eine höhere Verstärkung erzielen, wurden in vivo-Versuche an unbehaarten Meerschweinchen durchgeführt. Der Aufbau zur Durchführung des Versuchs bestand aus einem Funktionsgenerator, auf verschiedene Frequenzen eingestellten Wandlern und einem Leistungsmesser.  $^{14}\text{C}$ -markierte Salizylsäure wurde als "Modell"-Markierungsarzneimittelmolekül verwendet. Eine gesättigte Lösung aus unmarkierter Salizylsäure in Wasser wurde hergestellt. Carbopol<sup>TM</sup> (B.F. Goodrich), ein Polymer, wurde dieser Lösung beigelegt, um ein Gel herzustellen, das Salizylsäure mit einer Konzentration von 0,57 Gew.-% enthält. Dieses Gel wurde dann mit einer bekannten Menge radioaktiv markierter Salizylsäure (ungefähr  $2,27 \mu\text{Ci/mg}$  Gel) versetzt. Es wurden dann ungefähr 30 mg Gel pro Quadratzentimeter der Wandlerquerschnittsfläche auf die Hautoberfläche der Meerschweinchenflanken aufgebracht. Dieses Gel diente sowohl als Arzneimittelbehältnis als auch als Kopplungsmedium zwischen dem Wandler und der Hautoberfläche. Frequenzen von 1, 7,5 und 16 MHz wurden getestet, und zwar bei einer Intensität von  $0,25 \text{ W/cm}^2$  und Behandlungsdauern (Aussetzungszeit der Haut an sowohl das Arzneimittel als auch den Ultraschall) von 10 bis 20 Minuten. An der Behandlungsstelle gab der Wandler Ultraschall mit einer geeigneten Frequenz über den festgelegten Zeitraum ab. An der Kontrollstelle, der kontralateralen Flanke, wurde der Wandler auf der Haut angebracht, jedoch

nicht aktiviert. Somit verfügte jedes Tier über eine eigene Kontrolleinrichtung.

Die Verstärkung wurde auf zwei Arten quantitativ bestimmt: (1) durch Versehen der äußeren Hautschicht an den Behandlungs- und Kontrollstellen mit einem Klebestreifen direkt nach Ablauf des Versuchszeitraumes (die Radioaktivität in den Klebestreifen wurde dann durch Flüssigkeitsscintillationszählen bestimmt); und (2) durch Messen der kumulativen Menge an  $^{14}\text{C}$ , die im Urin des Tieres bis zu 14 Stunden nach Beginn des Versuchs ausgeschieden wurde.

(1) Das Klebestreifenverfahren: Es wurde nachgewiesen, daß die oberste Hautschicht, das Stratum corneum (SC), den größten Widerstand gegenüber Arzneimittelpenetration aufweist. Es wurde daher beschlossen, die Menge der im SC nach der Ultraschallbehandlung vorhandenen Radioaktivität mit der nach dem Kontrollversuch (passive Diffusion, kein Ultraschall) vorhandenen zu vergleichen. Die Figuren 2, 3 und 4 zeigen einen Vergleich der in das SC eingedrungenen Gesamtmenge an Salizylsäure bei einer Beschallung mit 1, 7,5 und 16 MHz über 20 Minuten sowie ohne Ultraschallbeschallung. Wie ersehen werden kann, führte die Anwendung von 16 MHz im Vergleich zur Kontrollstelle zu einem beträchtlich erhöhten Arzneimittelniveau im SC. Die Figuren 5 und 6 sind mit den Figuren 3 und 4 vergleichbar, die Behandlungsdauer betrug hier jedoch 10 Minuten, anstelle von 20 Minuten. Jeder Klebestreifen entfernte eine bestimmte Menge des SC. Somit konnte mit steigender Klebestreifennummer weiter von der Oberfläche gelegenes Gewebe untersucht werden. Daher stellt eine grafische Darstellung der Arzneimittelmenge in jedem Streifen gegenüber der Streifennummer den Konzentrationsgradienten des Arzneimittels im SC dar. Derartige Darstellungen sind in den Figuren 7, 8, 9 und 10 gezeigt. Die Ordinate stellt das Verhältnis der Menge an Radioaktivität im Klebestreifen nach der Behandlung zur Menge im Streifen nach dem Kontrollversuch dar.

(2) Urinausscheidung: Zur Bestätigung, daß die aus dem SC zurückgewonnene Arzneimittelmenge die eingedrungene Arzneimittel-

menge reflektiert, wurde die im Urin ausgeschiedene Radioaktivität überwacht. Figur 11 stellt grafisch einen Vergleich der Gesamtmenge an Radioaktivität, die im Urin 14 Stunden nach einer 20-minütigen Behandlung unter Verwendung von 16 MHz ausgeschieden wurde, und der entsprechenden Kontrollmenge dar. Die in den systemischen Kreislauf eingedrungene Arzneimittelmenge war bei Anwendung von Ultraschall mindestens fünfmal höher als ohne Ultraschall.

Obwohl die Erfindung unter Bezugnahme auf spezifische Ausführungsbeispiele derselben beschrieben wurde, sollten Fachleute daraus schließen können, daß verschiedene Veränderungen vorgenommen werden können und Äquivalente als Ersatz dienen können, ohne den Rahmen der Erfindung zu verlassen. Darüber hinaus können zahlreiche Abwandlungen durchgeführt werden, um ein bestimmtes Ultraschallgerät, Arzneimittel, Arzneistoffträgermaterial, Verfahren, Verfahrensschritt oder -schritte dem Ziel und dem Rahmen der Erfindung anzupassen. Sämtliche derartigen Abwandlungen sind im Rahmen der anhängigen Ansprüche beabsichtigt.

91 905 678.8-2309 .

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

### Patentansprüche

1. Anwendung eines transdermal verabreichbaren Arzneimittels zur Herstellung eines Medikaments zur Anwendung in der transdermalen Therapie, welche eine sonophoretische Verabreichung durch das Stratum corneum, das eine verringerte Sperrfunktion als Folge einer Ultraschall-Beschallung mit einer Frequenz von mehr als ungefähr 10 MHz hat, umfaßt.
2. Anwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschall-Beschallung von ungefähr 30 Sekunden bis zu 60 Minuten dauert.
3. Anwendung nach Anspruch 2, wobei die Ultraschall-Beschallung 5 bis 45 Minuten dauert.
4. Anwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Medikament zusätzlich eine Kopplungsverbindung aufweist, deren Wirkung die Übertragung des Ultraschalls von einer Ultraschallquelle auf eine biologische Membran verstärkt.
5. Anwendung nach Anspruch 4, wobei die Kopplungsverbindung ein Polymer oder Gel ist.
6. Anwendung nach Anspruch 5, wobei die Kopplungsverbindung ein Mineralöl, Glyzerin, Wasser oder Propylenglyköl ist.

7. Anwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel ein einweißartiges Arzneimittel ist.

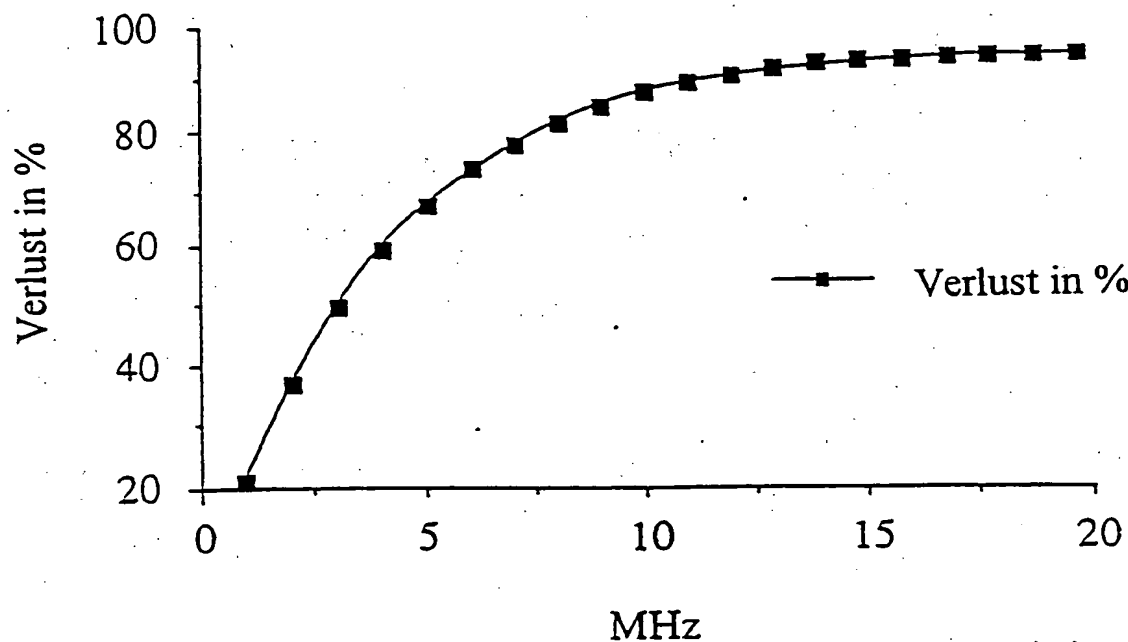
8. Anwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Ultraschall-Beschallung mit einer Frequenz von ungefähr 15 MHz bis 50 MHz durchgeführt wird.

9. Anwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Intensität des Ultraschalls geringer als ungefähr  $5,0 \text{ W/cm}^2$  ist.

10. Anwendung nach Anspruch 9, wobei die Intensität des Ultraschalls zwischen ungefähr 0,01 und  $5,0 \text{ W/cm}^2$  liegt.

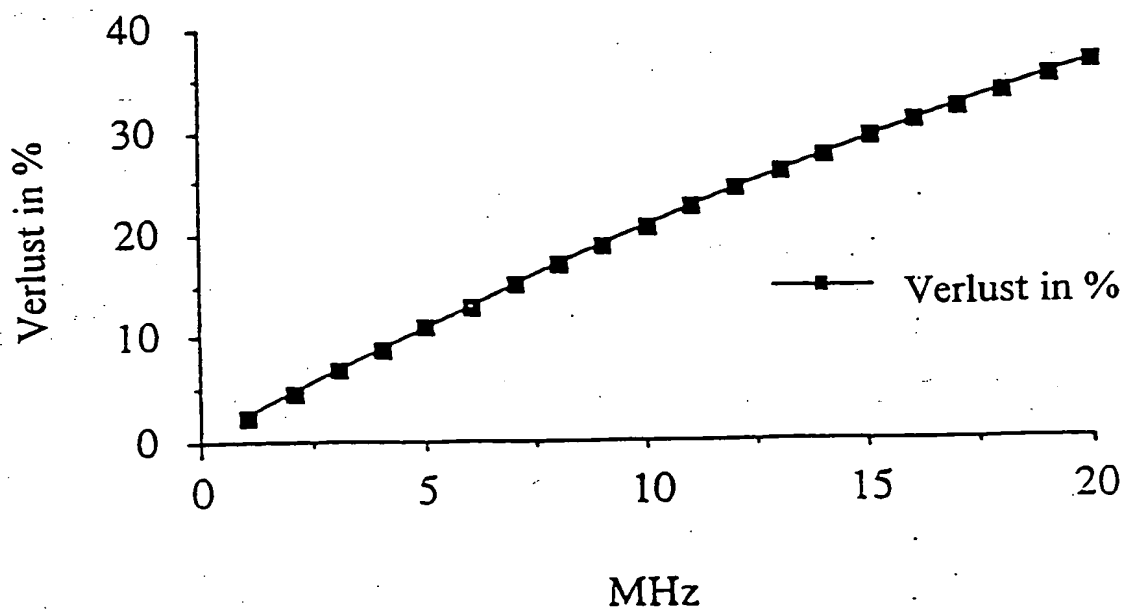
11. Anwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Medikament ferner einen chemischen Penetrationsverstärker umfaßt.

Verlust der zugeführten Energie in einer Tiefe von 1 cm in %



Figur 1(A)

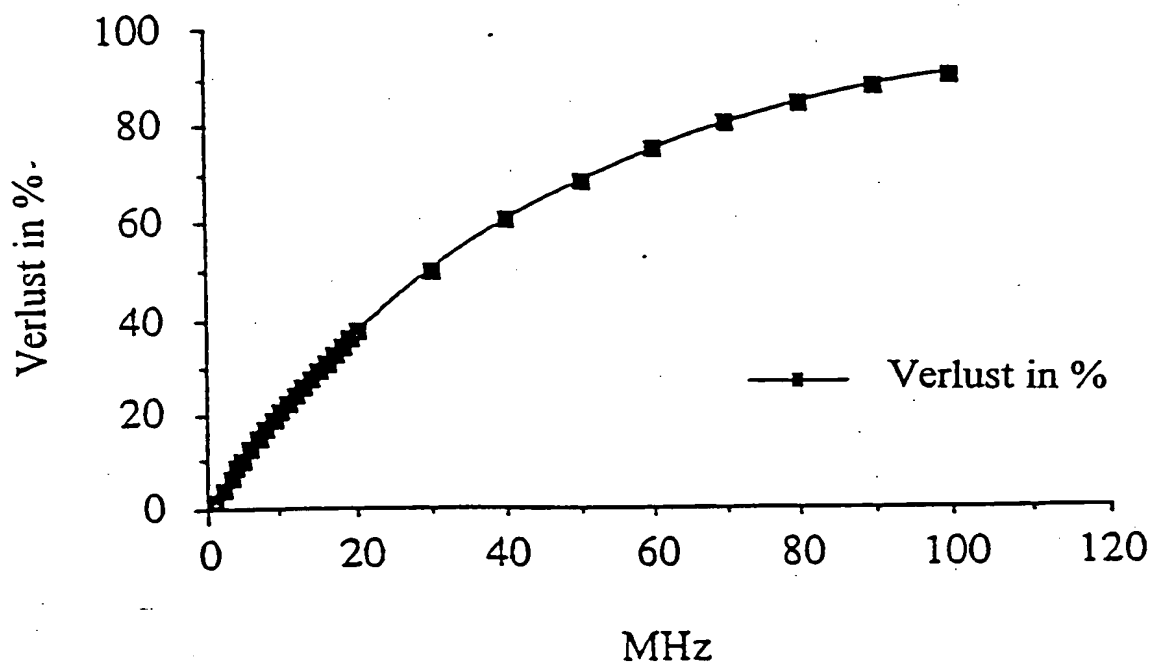
Verlust der zugeführten Energie in einer Tiefe von 1 mm in %



Figur 1(B)

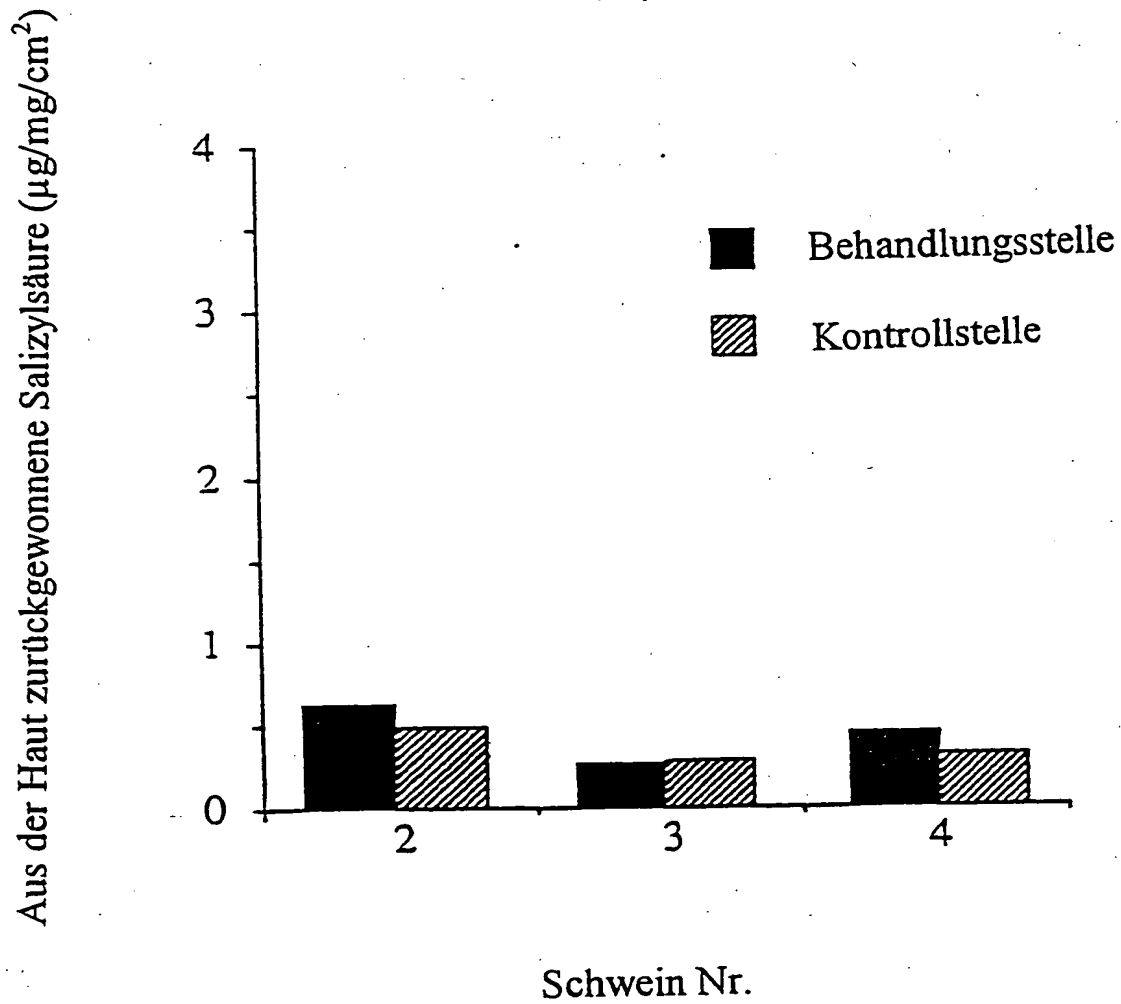


Verlust der zugeführten Energie in einer Tiefe von 1 mm in %



Figur 1(C)

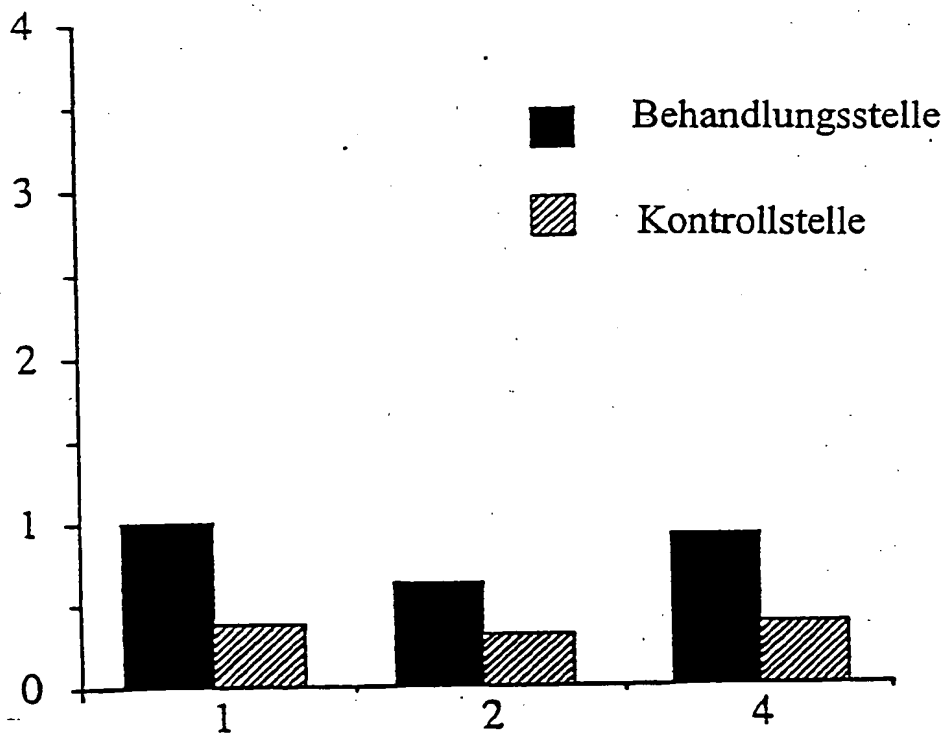
Vergleich der Wirkung von 1 MHz mit der Kontrollstelle  
(20 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)



Figur 2

Vergleich der Wirkung von 7,5 MHz mit der Kontrollstelle  
(20 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)

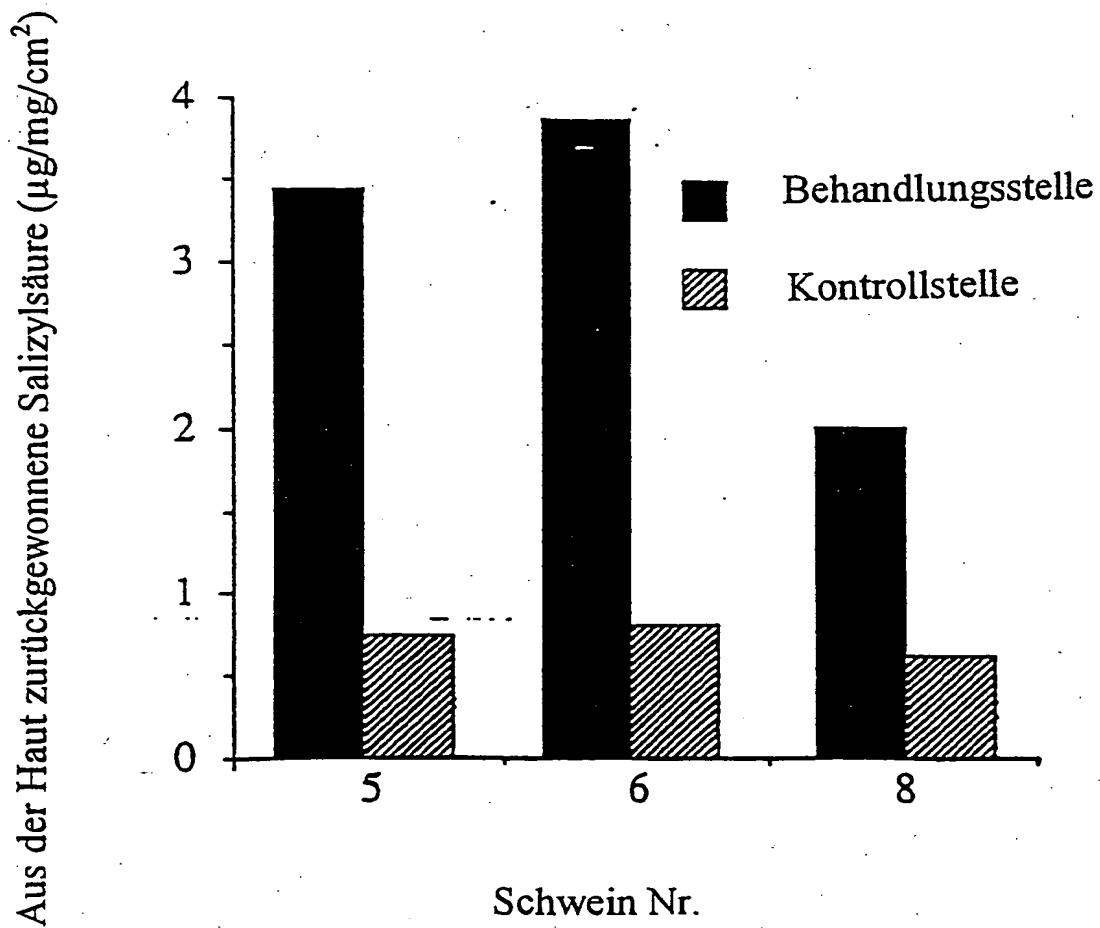
Aus der Haut zurückgewonnene Salizylsäure (µg/mg/cm<sup>2</sup>)



Schwein Nr.

Figur 3

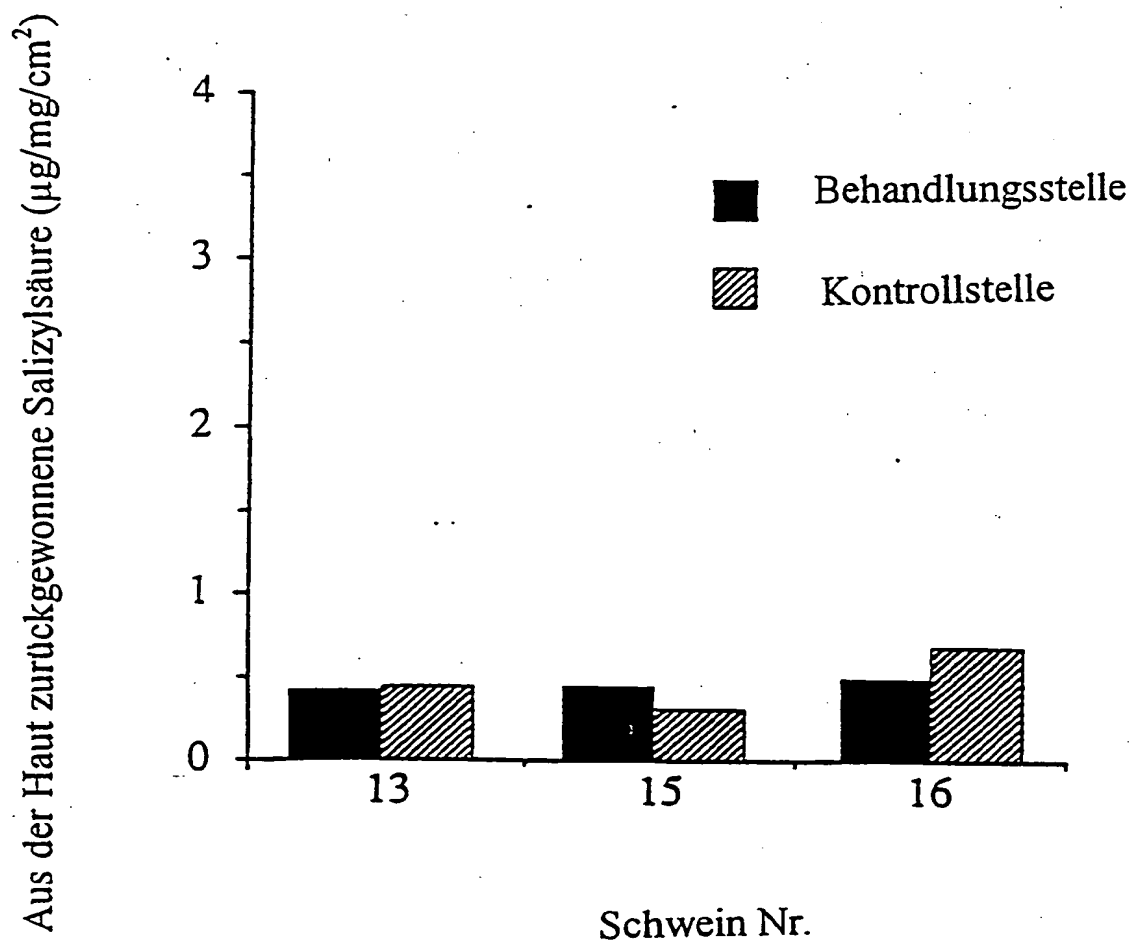
Vergleich der Wirkung von 16 MHz mit der Kontrollstelle  
(20 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)



Figur 4

6/12

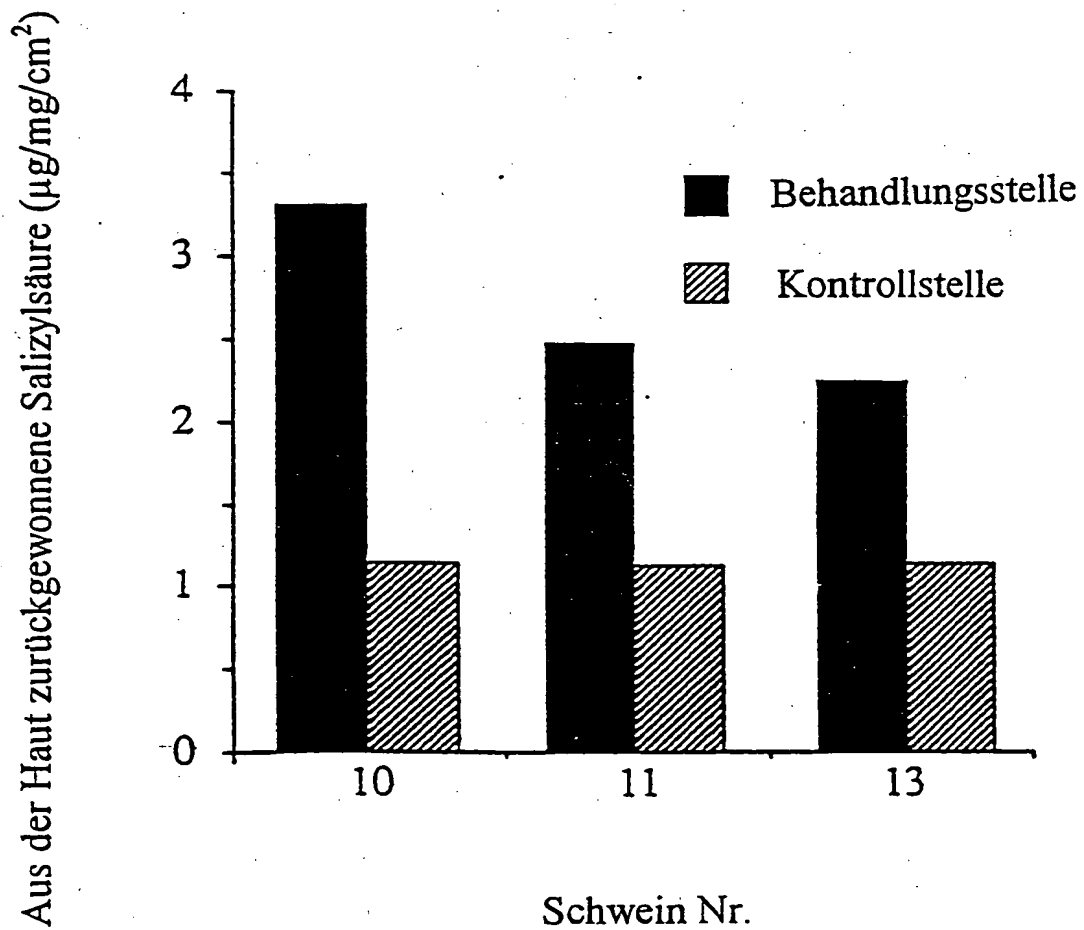
Vergleich der Wirkung von 7,5 MHz mit der Kontrollstelle  
(10 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)



Figur 5

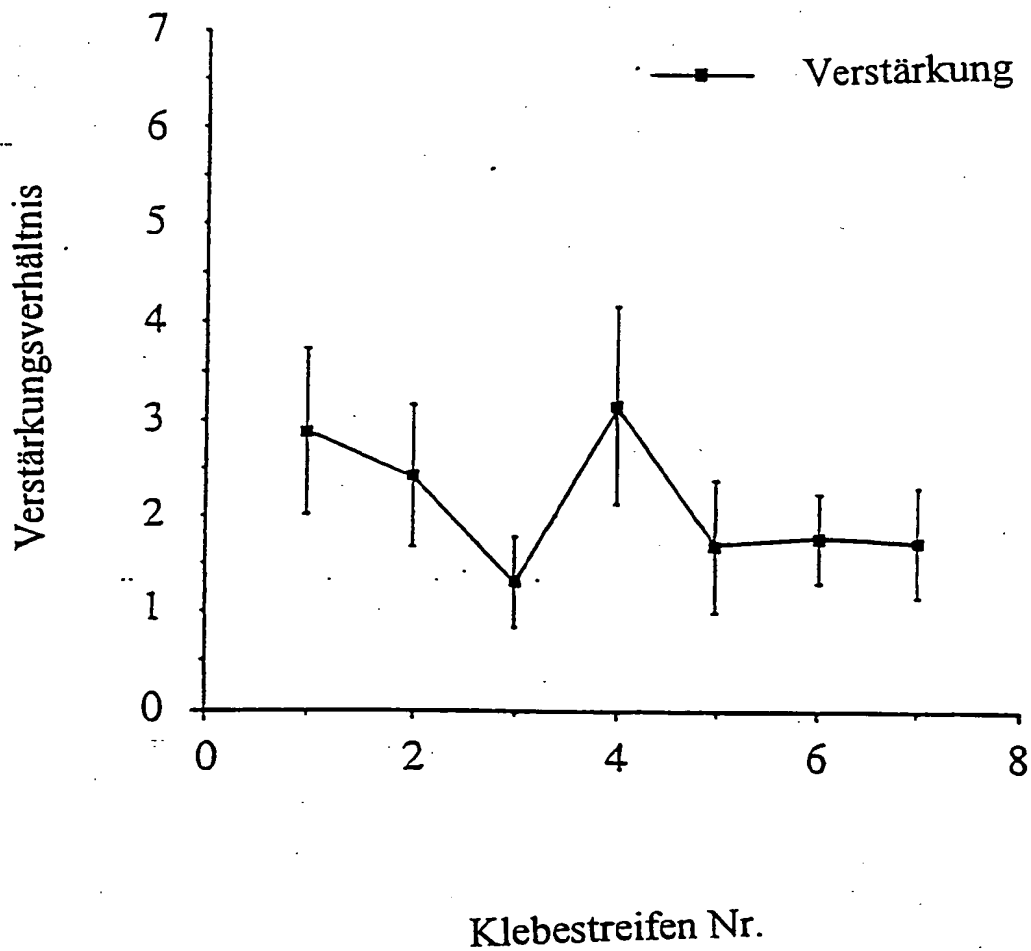
7/12

Vergleich der Wirkung von 16 MHz mit der Kontrollstelle  
(10 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)



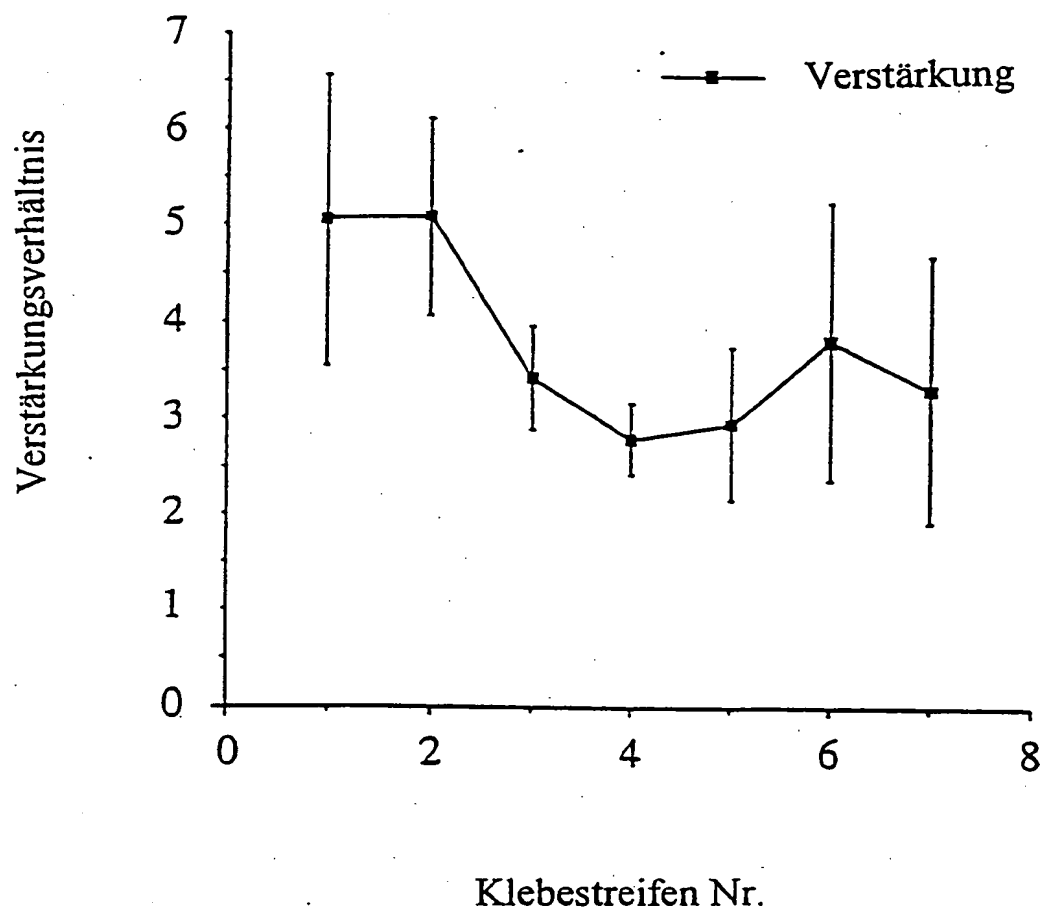
Figur . 6

Verstärkungsverhältnis ([Behandlungsstelle]/[Kontrollstelle])  
bei 7,5 MHz (20 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)



Figur 7

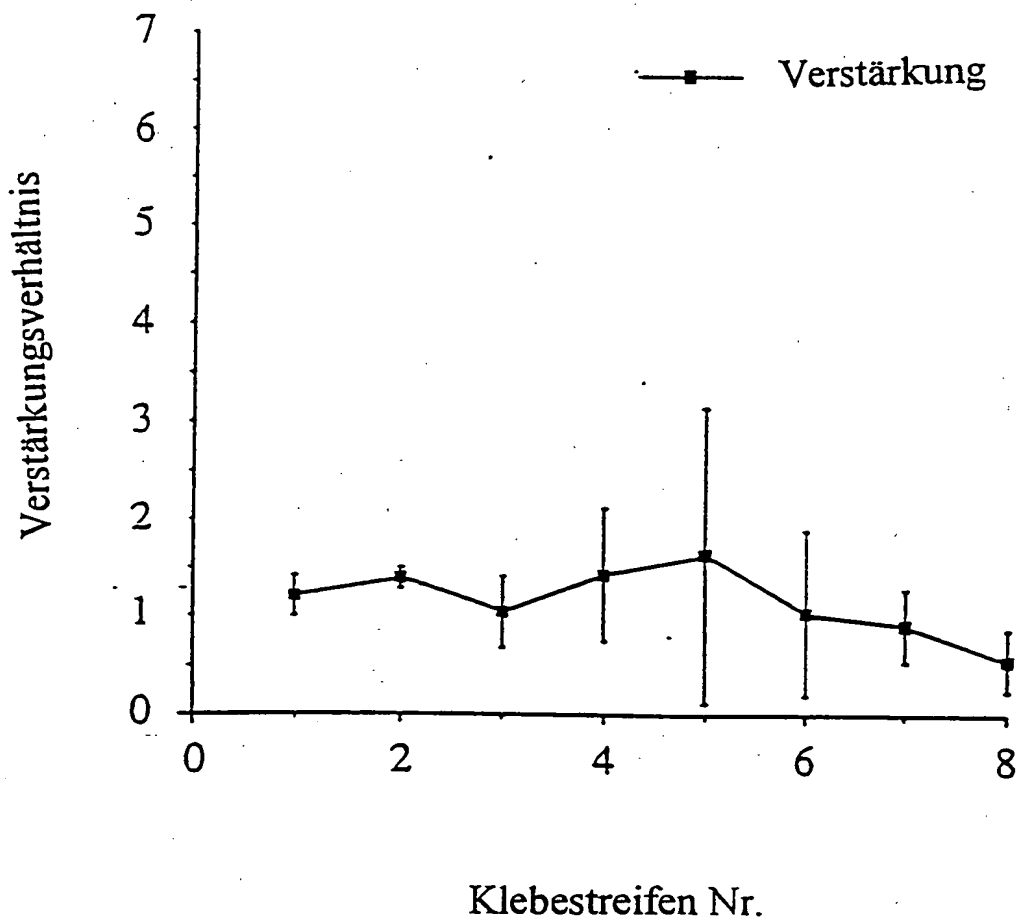
Verstärkungsverhältnis ([Behandlungsstelle]/[Kontrollstelle])  
bei 16 MHz (20 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)



Figur 8



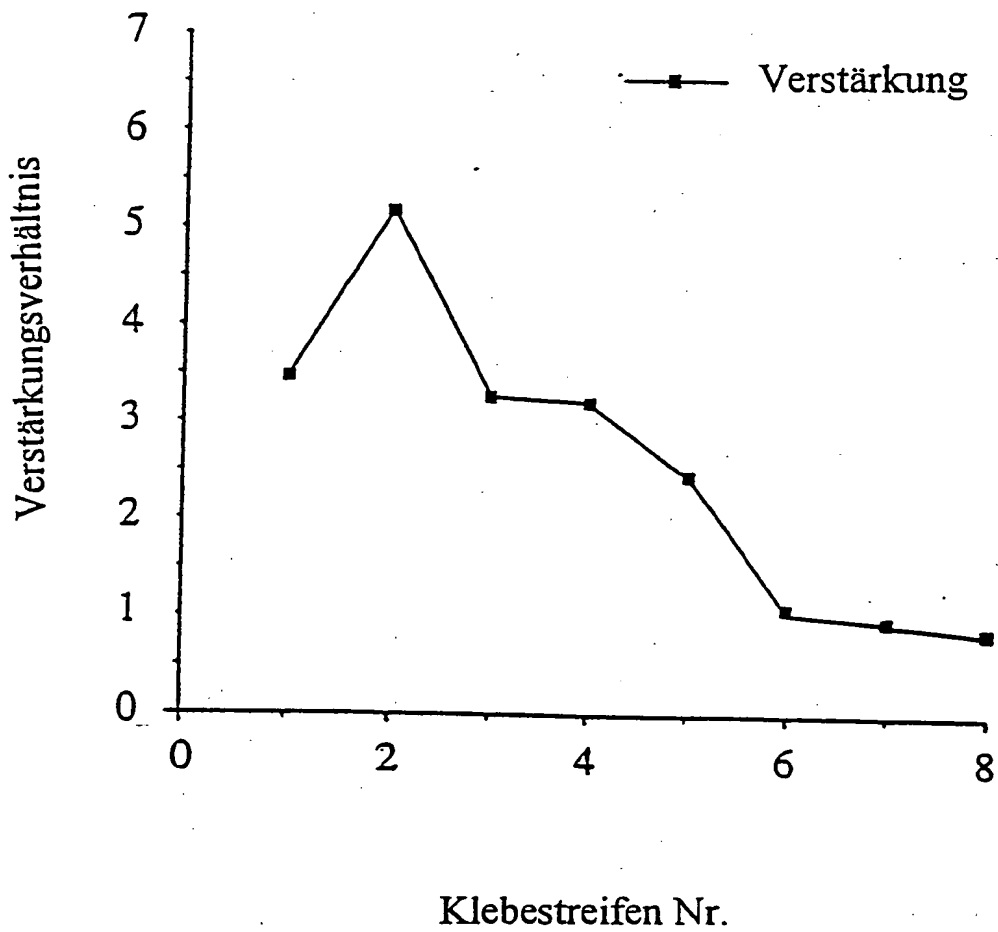
Verstärkungsverhältnis ([Behandlungsstelle]/[Kontrollstelle])  
bei 7,5 MHz (10 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)



Figur 9

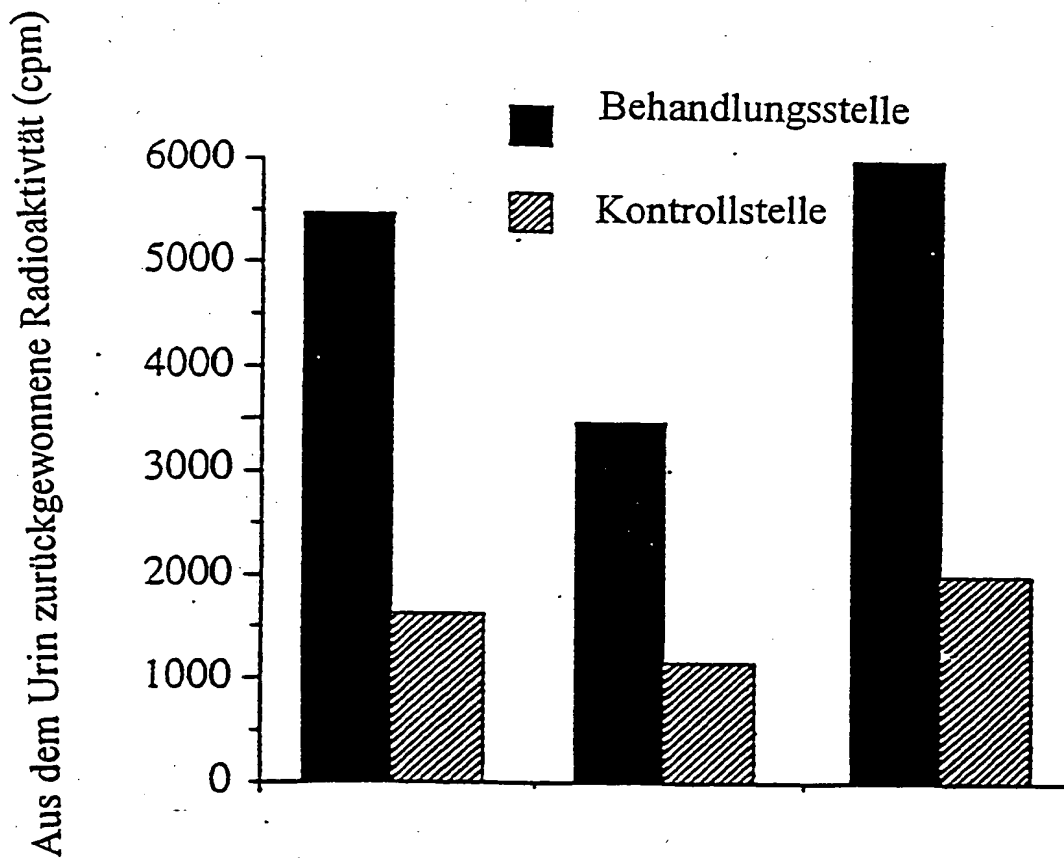
11/12

Verstärkungsverhältnis ([Behandlungsstelle]/[Kontrollstelle])  
bei 16 MHz (10 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)



Figur 10

Gesamtmenge der aus dem Urin zurückgewonnenen Radioaktivität  
14 Std. nach Anwendung von Ultraschall  
(16 MHz, 20 Min., 0,25 W/cm<sup>2</sup>)



Figur 11

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**